



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Klassierung:

12 p, 10/10

Int. Cl.:

C 07 d

Gesuchsnummer:

12731/64

Anmeldungsdatum:

11. Mai 1960, 17¼ Uhr

Patent erteilt:

15. August 1965

Patentschrift veröffentlicht: 31. Januar 1966

S

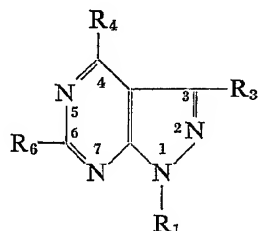
## HAUPTPATENT

CIBA Aktiengesellschaft, Basel

## Verfahren zur Herstellung von 4-Mercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen

Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger und Dr. Max Wilhelm, Basel, sind als Erfinder genannt worden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der Formel



oder ihrer tautomeren Formen, worin  $R_6$  einen Alkylrest, einen Aralkylrest oder einen Heterocyclalkylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest,  $R_4$  eine freie oder durch einen Niederalkyl- oder Amino- bzw. Ammoniumniederalkylrest substituierte Mercaptogruppe bedeutet und  $R_1$  für einen Halogenalkylrest, einen Oxaalkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Cycloalkylalkylrest, einen Aralkylrest oder einen Heterocyclalkylrest oder einen Alkylrest mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen steht, oder ihren Salzen.

Alkylreste sind z. B. niedere Alkylreste, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methyl-butyl-(3)- oder Hexylreste. Als Oxaalkylreste sind z. B. Oxa-niederalkylreste, wie 3-Oxa-pentyl-(5)-reste, oder 3-Oxa-heptyl-(6)-reste, und als Halogenalkylreste Halogenniederalkylreste, wie Chloräthylreste, zu nennen. Als Cycloalkylreste bzw. Cycloalkylalkylreste kommen z. B. Cyclopentyl-, oder Cyclohexylreste, Cyclopentyl- oder Cyclohexyl-methyl-, -äthyl- oder -propylreste in Frage. Aralkylreste sind speziell Phenylalkyl-, wie 1- oder 2-Phenyläthyl- oder Phenylmethylreste, in denen die aromatischen Kerne

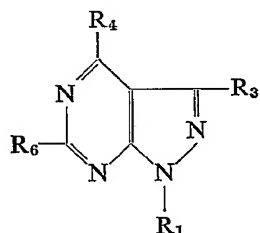
Substituenten tragen können, wie niedere Alkylreste oder freie oder substituierte Oxy-, Amino- oder Mercaptogruppen, Halogenatome, Trifluormethyl- oder Nitrogruppen. Heterocyclalkylreste sind z. B. Pyridylmethyl-, Thenyl- oder Furfurylreste, die auch substituiert sein können, z. B. wie für die Aralkylreste angegeben. In den genannten substituierten Oxy-, Mercapto- oder Amino-gruppen sind die Substituenten insbesondere solche der obengenannten Art, vor allem niedere Alkylreste, so daß es sich z. B. um Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Butoxygruppen, entsprechende Alkylmercapto-gruppen, Alkylendioxy-, wie Methylendioxygruppen, Mono- oder Dialkylaminogruppen, wie Mono- oder Dimethyl-, -äthyl-, -propyl-, -butyl- oder -pentylaminogruppen handelt. Als Halogenatome sind vor allem Fluor, Chlor oder Brom zu nennen.

Als Substituenten in einer substituierten Mercapto-gruppe  $R_4$  kommen beispielsweise Methyl-, Äthyl-, gerade oder verzweigte, in beliebiger Stellung verbundene Propyl-, Butyl-, Pentyl- oder Hexylreste und als Aminoniederalkylreste vor allem diejenigen in Frage, in denen der Alkylrest das Schwefelatom vom Stickstoffatom durch mindestens 2 Kohlenstoffatome trennt und einer der oben genannten ist und worin die Aminogruppe durch Kohlenwasserstoffreste, die auch in der Kette durch Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel unterbrochen sein können, mono- oder disubstituiert ist,  $R_1$  ist daher z. B. eine Mono- oder Di-niederalkylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino- oder Piperazino-, -äthyl-, -propyl- oder butyl-mercapto-gruppe. Es kommen auch quaternisierte Aminoalkylreste, das heißt Ammoniumalkylreste, in Betracht.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind sie coronarerweiternd wirksam. Die neuen Verbindungen

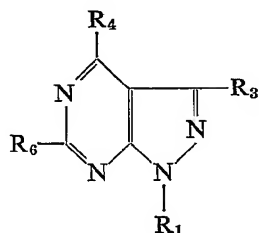
dungen können somit als Heilmittel, vor allem bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen.

5 Besonders wertvoll sind Verbindungen der Formel



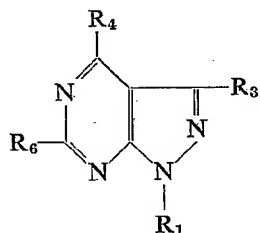
10  
15 und ihre Salze, worin  $R_1$  einen Niederalkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen, z. B. Propyl, Isopropyl, Butyl-(2), 3-Methyl-butyl-(2), Pentyl-(2), Pentyl-(3), einen Cycloalkylrest, z. B. Cyclopentyl  
20 oder Cyclohexyl, oder einen Oxaniederalkylrest, wie 3-Oxapentyl, bedeutet und  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder ein Niederalkylrest ist und  $R_6$  für einen Aryl-, wie einen Phenylalkyl-, vor allem Phenylmethylrest, steht, wobei die Arylreste unsubstituiert oder durch  
25 Halogenatome, wie Chlor oder Brom, niedere Alkoxygruppen, wie Methoxy oder Äthoxy, niedere Alkylreste, wie Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, tert.-Butyl, Methylendioxygruppen, Trifluormethylgruppen, Nitro- oder Aminogruppen mono-,  
30 di- oder trisubstituiert sein können und worin  $R_4$  eine freie oder z. B. wie oben gezeigt substituierte Mercaptogruppe ist.

Ferner sind von Bedeutung die Verbindungen der Formel



35  
40 und ihre Salze, worin  $R_1$ ,  $R_3$  und  $R_4$  die vorstehend gegebene Bedeutung haben und  $R_6$  einen Alkylrest darstellt, z. B. Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Amyl oder Isoamyl bedeutet.

Besonders wertvoll sind die Verbindungen der Formel



50  
55 und ihre Salze, worin  $R_4$  die oben gegebene Bedeutung hat und  $R_1$  einen niederen Alkylrest mit mehr

als 2 Kohlenstoffatomen darstellt,  $R_3$  einen niederen Alkylrest oder vor allem Wasserstoff und  $R_6$  einen unsubstituierten oder im Phenylrest durch Chlor, Methoxy, Methylendioxy, Methyl oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituierten Benzylrest darstellt. 65

In diesen verschiedenen bevorzugten Gruppen von Verbindungen ist  $R_4$  vor allem eine freie Mercaptogruppe oder eine Niederalkylmercaptogruppe, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Butylmercaptogruppe. 70

Vor allem betrifft die Erfindung die Herstellung des ausgezeichnete coronarerweiternde Wirkung aufweisenden 1-Isopropyl-4-mercapto-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins sowie des ebenfalls hervorragende coronarerweiternde Wirkung besitzenden 1-Isopropyl-4-mercapto-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidins, und ihrer Salze. 75

Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen ist dadurch gekennzeichnet, daß man in 1- $R_1$ -3- $R_3$ -6- $R_6$ -X-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen, worin X ein austauschbarer Rest ist, X durch Umsetzung mit Thioharnstoff, Metallsalzen von Schwefelwasserstoff oder von Niederalkyl- oder Amino- bzw. Ammoniumniederalkylmercaptanen in die Mercaptogruppe  $R_4$  überführt. 80

Der Substituent X ist vor allem eine reaktionsfähige, veresterte Oxygruppe, z. B. ein Halogenatom, wie Chlor. 85

Die für das erfindungsgemäße Verfahren als Ausgangsstoffe dienenden 4-Halogen-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine können durch Behandlung der entsprechenden 4-Hydroxyverbindungen mit halogenierenden Mitteln, insbesondere Phosphorhalogeniden, wie Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid erhalten werden. 90

Die Umsetzung kann in üblicher Weise, vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, in Abwesenheit oder Anwesenheit eines Verdünnungs- und/oder Kondensationsmittels, im geschlossenen oder offenen Gefäß, durchgeführt werden. 100

Erhaltene tertiäre Amine lassen sich in üblicher Weise, z. B. mit reaktionsfähigen Estern, z. B. Estern mit starken anorganischen Säuren, z. B. einer Halogenwasserstoffsäure oder organischen Sulfonsäuren, z. B. einer Benzol-, wie Toluolsulfonsäure, von Alkanolen oder Phenylalkanolen quaternisieren. 105

Je nach den vorhandenen Substituenten in den Verfahrensprodukten lassen sich verschiedene Salze herstellen. Besitzen sie saure Mercaptogruppen, so können Salze von Basen, wie z. B. Metallsalze, gewonnen werden, z. B. durch Behandeln mit Basen wie z. B. Alkalilaugen. Verbindungen von basischem Charakter bilden Salze mit anorganischen oder organischen Säuren. Als salzbildende Säuren kommen beispielsweise therapeutisch anwendbare in Frage, wie Halogenwasserstoffsäuren, Schwefelsäuren, Phosphorsäuren, Salpetersäure, Perchlorsäure; aliphatische, alicyclische, aromatische oder heterocyclische Carbon- oder Sulfonsäuren, wie Ameisen-, Essig-, Propion-, 110  
115

Oxal-, Bernstein-, Glykol-, Milch-, Apfel-, Wein-, Zitronen-, Ascorbin-, Hydroxymalein-, Dihydroxymalein- oder Brenztraubensäure; Phenyllessig-, Benzoe-, p-Aminobenzoe-, Anthranil-, p-Hydroxybenzoe-, Salicyl- oder p-Aminosalicylsäure, Methansulfon-, Äthansulfon-, Oxyäthansulfon-, Äthylensulfonsäure; Toluolsulfon-, Naphthalinsulfonsäuren oder Sulfanilsäure; Methionin, Tryptophan, Lysin, Arginin, Cystein oder Glutaminsäure. Erhaltene Salze lassen sich in üblicher Weise in die freien Basen, freie Basen in ihre Salze überführen.

Die neuen pharmakologisch wertvollen Verbindungen, ihre Salze oder entsprechende Gemische können z. B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die genannten Verbindungen in Mischung mit einem für die enterale, parenterale oder topicale Applikation geeigneten pharmazeutischen organischen oder anorganischen Trägermaterial enthalten.

Die für die Herstellung der 4-Halogen-Verbindungen verwendeten 4-Hydroxy-Verbindungen können erhalten werden, wenn man 2-R<sub>1</sub>-3-Amino-5-R<sub>3</sub>-pyrazol-4-carbonsäure-alkylester mit Nitrilen der Formel R<sub>6</sub>-CN in Gegenwart von Natrium kondensiert.

Als Ausgangsstoffe werden gemäß der vorliegenden Erfindung vorzugsweise diejenigen verwendet, die zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Endstoffen führen. Die Ausgangsstoffe können gegebenenfalls auch in Form ihrer quaternären Ammoniumverbindungen bzw. Salze verwendet werden. Sie können in an sich bekannter Weise erhalten werden.

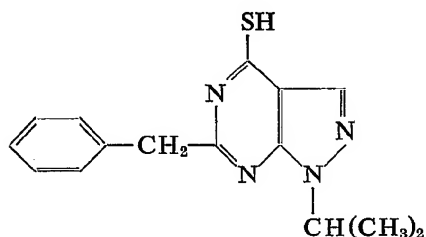
Im nachfolgenden Beispiel sind die Temperaturen in Celsiusgraden angegeben.

#### Beispiel

10 g 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin werden zusammen mit 100 cm<sup>3</sup> Phosphoroxychlorid während 5 Stunden in einem Bade von 110° erhitzt. Man dampft dann im Vakuum ein, bringt den Rückstand in Wasser, zieht mit Chloroform aus, wäscht mit 1n Natronlauge aus und dampft das mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknete Chloroform im Vakuum ein.

Eine Lösung des Chloroformrückstandes mit 8,5 g Thioharnstoff in 150 cm<sup>3</sup> Alkohol wird während 12 Stunden zum Sieden erhitzt. Man dampft dann im Vakuum auf 60 cm<sup>3</sup> ein und läßt erkalten.

1-Isopropyl-4-mercapto-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

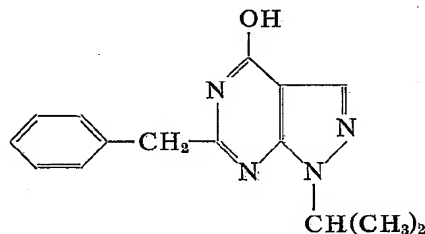


wird so in gelben Kristallen vom F. 145–147° erhalten

In analoger Weise kann man das 1-Isopropyl-4-mercapto-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, F. 226 bis 228°, und das 1,6-Di-isopropyl-4-mercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, F. 170–171°, erhalten.

Das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4]pyrimidin kann z. B. auf folgende Weise erhalten werden:

In 50 cm<sup>3</sup> Benzylcyanid werden 2,3 g Natrium fein zerkleinert und 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol eingetragen. Man erhitzt dann während 4 Stunden unter Rühren auf 110–120°, versetzt nach dem Erkalten mit 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird in 150 cm<sup>3</sup> 2n Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungelöstem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6n Salzsäure auf pH = 5–6 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus wenig Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



in farblosen Kristallen vom F. 165–166°.

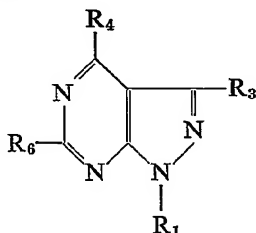
In ähnlicher Weise kann man durch Umsetzung der entsprechenden 4-Halogen-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine mit dem Natriumsalz der entsprechenden Alkyl- bzw. Ammoniumalkylmercaptane die folgenden Verbindungen erhalten:

- 1-Isopropyl-4-methyl-mercapto-6-methyl-pyrazolo[3,4-d]-pyrimidin, F. 66–67° (aus Petroläther).
- 1-Isopropyl-4-(β-diäthylaminoäthylmercapto)-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-hydrochlorid, F. 160° (aus Essigester).
- 1-Isopropyl-4-methylmercapto-6-benzyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, F. 84–85° (aus Petroläther).
- 1,6-Di-isopropyl-4-methylmercapto-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, Kp. 106–109° (0,05 Torr).
- 1,6-Di-isopropyl-4-(β-diäthylaminoäthylmercapto)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, Kp. 138–140° (0,05 Torr).
- 1,6-Di-isopropyl-4-(γ-diäthylaminopropylmercapto)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, Kp. 149–151° (0,02 mm Torr).
- 1,6-Di-isopropyl-4-(β-piperidinoäthylmercapto)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-hydrochlorid, F. 163–165°.

- h) 1,6-Di-isopropyl-4-( $\beta$ -dimethylaminoäthyl-mercapto)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-hydrochlorid, F. 178–180°.

## PATENTANSPRUCH I

# Verfahren zur Herstellung neuer Mercapto- pyrazol[3,4-d]pyrimidine der Formel



oder ihrer tautomeren Formen, worin  $R_6$  einen Alkylrest, einen Aralkylrest oder einen Heterocyclalalkylrest,  $R_3$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest,  $R_4$  eine freie oder durch einen Niederalkyl- oder Amino- bzw. Ammoniumniederalkylrest substituierte Mercaptogruppe bedeutet und  $R_1$  für einen Halogenalkylrest, einen Oxaalkylrest, einen Cycloalkylrest, einen Cycloalkylalkylrest, einen Aralkylrest oder einen Heterocyclalalkylrest oder einen Alkylrest mit mehr als zwei Kohlenstoffatomen steht, oder ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in einem

1-R<sub>1</sub>-3-R<sub>3</sub>-6-R<sub>6</sub>-4-X-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin, worin X einen austauschbaren Rest darstellt, X durch Umsetzung mit Thioharnstoff, Metallsalzen von Schwefelwasserstoff oder von Niederalkyl- oder Amino- bzw. Ammoniumniederalkyl-mercaptanen in die Mercaptogruppe R<sub>4</sub> umwandelt.

## UNTERANSPRÜCHE

1. Verfahren nach Patentanspruch I, dadurch gekennzeichnet, daß man von obigen Verbindungen ausgeht, worin X ein Halogenatom ist.

2. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man von:

obigen Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen ausgeht, worin  $R_1$  einen Niederalkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen, einen Cycloalkylrest oder einen Oxaniederalkylrest darstellt,  $R_2$  Wasserstoff oder ein Niederalkylrest ist und  $R_6$  einen Aralkylrest bedeutet.

3. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man von obigen Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen ausgeht, worin R<sub>1</sub> und R<sub>3</sub> die in Unteranspruch 2 angegebenen Bedeutungen haben und R<sub>6</sub> einen Alkylrest darstellt.

4. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man von obigen Pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen ausgeht, worin R<sub>1</sub> einen niederen Alkylrest mit mehr als 2 Kohlenstoffatomen darstellt, R<sub>3</sub> Wasserstoff oder Niederalkyl bedeutet und R<sub>6</sub> einen unsubstituierten oder im Phenylrest durch Chlor, Methoxy, Methylendioxy, Methyl oder Trifluormethyl mono-, di- oder trisubstituierten Benzylrest darstellt.

5. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man mit Thioharnstoff, Metallsalzen des Schwefelwasserstoffes oder von Niederalkylmercaptanen umsetzt.

6. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Säureadditionssalze von Aminoalkylmercaptoverbindungen in die freien Verbindungen umwandelt.

7. Verfahren nach Patentanspruch I oder Unteranspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man erhaltene Aminoalkylmercaptoverbindungen in ihre Säureadditionssalze umwandelt.

## PATENTANSPRUCH II

Verwendung von nach dem Verfahren gemäß Patentanspruch I hergestellten tert.-Aminoalkylmercaptoverbindungen zur Herstellung entsprechender quaternärer Ammoniumsalze, dadurch gekennzeichnet, daß man die tertiären Amine mit Quaternisierungsmitteln behandelt.

**CIBA Aktiengesellschaft**